感染防御学分野

Division of Molecular Immunology

当分野の研究目的は、免疫系の分化、免疫応答機構の解明とその制御、それらの異常によって生ずるアレルギー病、自己免疫病、免疫不全症の解明である。研究方法として、免疫学的、分子生物学的、発生工学的手法を駆使して行うことであった。すなわち、免疫系の分化および免疫応答の機構を、分子レベル及び細胞レベルさらには個体レベルで解析して免疫細胞の分化および免疫反応の制御機構を解明する研究を推進するとともに、その制御機構の破綻によって生じる自己免疫病、アレルギーの解析と治療法の確立や難治感染症の新しい治療法の開発を目指してきた。免疫細胞、特にＢ細胞の増殖、分化、細胞死の制御機構に関与する分子、遺伝子の同定および機能解析を通してその制御機構の解明を行ってきた。また、癌の免疫療法についても新たな視点から研究を推進しており、特に免疫監視機構からの癌の逸脱（Escape）機構に関わる新しい分子、RCAS1（２２－１－１抗原）の機能の解明に向けて鋭意研究を行ってきた。

さらに、新たな immunological intervention の展開を目指して、ヒト造血幹細胞を用いるヒト人工免疫組織の構築に向けた研究に力を入れている。特に、ヒト人工リンパ節の構築を試みている。本研究の目的は、リンパ組織の立体的構築について時間的、空間的に細胞レベル、分子レベルで解明すること、および AIDS などの重症感染症、免疫不全症、あるいはガン、さらにアレルギー、自己免疫病の有効かつ迅速な治療法としての応用を目指すことである。

平成１６年３月末をもって当該分野教授の渡邊が定年により退官することになり、上記の研究目的を掲げてきた当分野の活動は本年度をもって終了した。平成１６年度以降は新たな教授のもとで新たな研究目標を掲げて研究活動がはじまる。

２００３年（平成１５年）度は最終年度ということもあり、研究室員の大幅な減少はあったが、２－３のプロジェクトに焦点を絞り研究成果をあげてきた。（１）B 細胞抗原受容体からのシグナル伝達と B 細胞の分化制御および B 細胞の活性化の制御について引き続き研究をおこなった。（2）我々の研究室で作製されたヒスタミン H1 およびＨ２受容体遺伝子欠損マウスを用いて、ヒスタミン受容体からのシグナル

による免疫細胞の活性化の制御およびその欠損異常によって引き起こされる免疫異常の解析、特に、Th1 型自己免疫病におけるヒスタミン受容体シグナルの役割を明確にしてきたが、さらに発展させてＧタンパク結合型受容体からのシグナルの免疫反応の制御における役割についての解析を行った、特に、樹状細胞の活性化におけるヒスタミンおよびヒスタミン H1 およびＨ２受容体シグナルの重要性について検討した。(３)癌抗原の分子生物学的遺伝子学的研究および癌の免疫監視機構からの逸脱に関わる分子を認識するモノクローナル抗体、２２－１－１抗体の癌診断における意義および、RCAS1 の機能の解明、(４)生体適合材料を用いたハイブリッド型人エリンパ節の構築にほぼ成功した。(５)九州大学内科学の石川文彦博士、原田実根教授、Jackson Lab の Lenny Schulz 博士らとの共同研究により、ヒト造血幹細胞をマウスに導入して、免疫、造血系がヒトの細胞で置き換えられたヒト化マウスの作成に成功した、等が最終年度の主な研究成果である。

２００３年(平成１５年)終了時までの人事異動は次のとおりである。渡邊武教授は平成１６年３月末をもって定年により退官し九州大学名誉教授となった。助手の中島学君は平成１６年３月末に退職し、４月より福岡大学薬学部助教授に昇進、就任した。助手の末松佐知子さんは同じく平成１６年４月より、理化学研究所、横浜研究所、免疫･アレルギー科学研究所研究員として赴任した。大学院生であった久原尚子さんは大学院を単位取得の上退学し福岡市内の病院に勤務医として就職、前沢浩君は同じく高知県の病院に勤務医として就職した。平成１１年 MD-PhD コースの学生として入学してきた老籾英毅君は大学院生として引き続き、感染制御学分野(吉開教授)で研究を続けることとなった。研究補佐員の古賀律子さんは退職後、平成１６年４月より再度、発生工学分野(竹田教授)の技術補佐員として採用され、生医研で研究を行うこととなった。事務補佐員の水内香さんは平成１６年３月にて退職した。以上で、これまで在籍していた当該分野の教官、大学院生、補佐員の全員が去ることとなった。

A. 免疫細胞の分化、活性化に関与する機構の解析

a. LAT 分子からのシグナルとＢ細胞初期分化の制御

マウスプレＢ細胞を抗 IgM 抗体により刺激すると、３６kDa のタンパクがチロシンリン酸化を受ける。大屋は、種々の抗体を用いたウエスタンブロットにより、このタンパクが LAT 分子である可能性が示した。LAT 分子はＴ細胞にのみ発現されるシ

グナル伝達のアダプター分子として重要であることは、この分子を欠損させたマウスではＴ細胞分化の障害、Ｔ細胞活性化の低下を示すことから明らかである。この分子がプロＢ細胞、プレＢ細胞などの未熟 B 細胞でも発現されていることを見出した。しかし、LAT 分子は未熟Ｂ細胞以後の成熟Ｂ細胞では全く発現されていない。プレＢ細胞受容体を刺激すると、LAT タンパクの発現が強く抑制された。すなわち、プレＢ細胞受容体からのシグナルは LAT の発現に対して負の制御を行っていると考えられた。このような幼若Ｂ細胞における LAT 分子の機能とその発現およびプレＢ細胞受容体シグナルによる発現抑制の意味について研究するために、Ig heavy chain エンハンサーに LAT cDNA を結合させて、LAT 分子をＢ細胞で発現させたトランスジェニックマウスを作製した。このトランスジェニックマウスの末梢血を調べたところ、Ｂ細胞数が著明に減少していた。リンパ節におけるＢ細胞数も著しく減少していた。しかし、Ｔ細胞数には変化は見られず、胸腺も正常であった。骨髄細胞では、未熟Ｂ細胞の減少が著明であったが、プレＢ細胞数はやや増加していた。残っている末梢のＢ細胞を、抗 IgM 抗体、LPS で刺激するとその反応は正常であった。以上の結果は、マウスのプロＢ、プレＢ細胞に発現している LAT 分子はＢ細胞初期分化の負の制御分子として働いている可能性が示唆された。また、未熟Ｂ細胞受容体からのシグナル伝達を阻害するが成熟Ｂ細胞受容体からのシグネル伝達には何ら影響を与えないことが示された。

b. ヒスタミン受容体シグナルの免疫反応の制御について

ヒスタミンはよく知られているようにアレルギー症状の発症に関与している活性アミンであるが、免疫反応への作用についてはこれまで余り研究されて来なかった。しかし、この数年の我々を含めた研究から、造血細胞、免疫細胞上にはヒスタミン受容体、H1, H2, H4 が種々の程度で発現されている、ヒスタミンは免疫細胞の機能に影響を与えていること、マスト細胞のみならずマクロファージなどの細胞もヒスタミンを産性することがわかってきた。すなわち、ヒスタミンは単なる防御分子としてだけではなく、自然免疫の一翼を担い、さらに獲得免疫の制御に関与していることが予想された。そこで我々はヒスタミン H1 および H2 受容体遺伝子のノックアウトマウスを作成して、ヒスタミンによる免疫反応の制御について解析を行ってきた。

ヒスタミン H1 受容体は、平滑筋、心臓その他多くの組織で発現されており、さらに脳中枢にはヒスタミンニューロンが存在し、覚醒、睡眠、食欲、日内リズムなどの

制御に関与していることが示唆されている。我々はこれまでに、ヒスタミン H1 受容体欠損マウスにおいて日内リズムの異常、行動の異常について報告してきた。一方、ヒスタミン H2 受容体は、胃および脳中枢に発現している。ヒスタミン H2 受容体は胃粘膜細胞、特に壁細胞に多く発現されており、胃酸分泌の促進制御に重要であることが知られている。H2 受容体遺伝子ノックアウトマウスでは、胃壁が異常に厚くなり、趨壁は巨大になり、胃の hypertrophy が著明となった。また、その壁細胞の構造は異常であった。これらの結果から、H2 受容体からのシグナルは、胃酸分泌の制御のみならず、胃壁細胞、ECL 細胞の増殖の調節（細胞増殖の抑制）、構造維持に重要な機能を有していることが初めて明らかになった。6 ヶ月から一年ぐらいになると、H2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの胃はさらに巨大となり、胃壁構造は異常となる。さらに血清アルブミン値が低下してくる。これは、ヒトの病気、メネトリエル病に酷似している。

ヒスタミン H1 受容体欠損マウスのＴ細胞あるいはＢ細胞をそれぞれ、抗 CD3ε抗体あるいは抗 IgM 抗体で架橋して細胞増殖を誘導させると、wild マウスのそれに比べて細胞増殖反応の低下が見られた。そのような増殖反応の低下はマイトゲンや種々のサイトカイン（IL2, IL4, IL7）や CD40L などの刺激では見られず、抗原受容体からの情報伝達に特異的であった。さらに正常脾細胞よりマスト細胞を除去した後に、抗 CD3ε又は抗 IgM で刺激して生ずる細胞増殖反応はヒスタミンの添加により増強された。H1R 欠損マウスの脾細胞ではそのような増強作用は見られなかった。以上の結果は、三量体型 G-タンパクからのシグナルが抗原受容体からのシグナル伝達に対して正の制御を行っていることを示している。

さらに、ヘルパーＴ細胞上のヒスタミン H1、H2 受容体からのシグナルはヘルパーＴ細胞の活性化に重要な制御機能を果たしていることがわかった。すなわち、Th1 細胞上にはヒスタミン H1 受容体が優位に発現されているが、ヒスタミン H2 受容体の発現は低い。一方、Th2 細胞上には H2 受容体が優位に発現されているが、H1 受容体の発現は低い。Th1 細胞上のヒスタミン H1 受容体からのシグナルは Th1 細胞の活性化に正の制御を行い、IFNγの産生を増強させる。従って、H1R 欠損マウスのＴ細胞では、抗原刺激後の IFNγの産生が非常に低くなる。Th2 細胞の活性化には負の制御をしていることが明らかとなった。一方、ヒスタミン H2 受容体もまた、ヘルパーＴ細胞上に発現されているが、ヒスタミン H2 受容体からのシグナルは Th2 細胞、Th1 細胞の活性化を抑制し、負の制御を行っていることが示された。すなわち、H2R 欠損マウスのＴ細胞では、サイトカイン産生がいずれも非常に亢進する。以上の結果

から、H1 受容体と H2 受容体が免疫細胞の活性化に対して拮抗的に働いていることがわかった。

ヒスタミンは即時型アレルギーの初期には発症の引き金となっているが、最終的には、Th1 細胞を活性化し、Th2 細胞の活性化を抑制することから、アレルギー反応を終息させる効果を持っていることを世界ではじめて示した。

樹状細胞上にもヒスタミン H1、H2 受容体は発現されている。骨髄細胞から GM-CSF を用いて誘導した樹状細胞を用いて、正常、H1R 欠損マウス、H2R 欠損マウスの樹状細胞のサイトカイン分泌能を調べた。H2R 欠損マウスの樹状細胞では IL-10 の産性の亢進が顕著であり、IL-12 の産性が逆に低下していた。すなわち、樹状細胞では、ヒスタミンは H2 受容体を介して、IL-10 の産性を正に制御し、IL-12 のそれを負に制御しているという結果が得られた。抗原提示細胞である樹状細胞の活性化の制御にヒスタミンが H1R, H2R を介して関与していることが示された。

即時型アレルギー反応について調べた。H1R 欠損マウスでは、IgE が引き金となる即時型アレルギー反応は殆ど完全に消失する。一方、ヒスタミン H2 受容体欠損マウスでは即時型アレルギー反応は正常であった。以上の結果から、アレルゲン特異的な IgE 抗体を介するヒスタミンによる初期のアレルギー反応はヒスタミン H1 受容体を介して起こることが明快に示された。

B．人エリンパ節(Engineered lymphoid tissue)の構築

我々はつぎのような目的を持って生体内で機能する人エリンパ節の構築と臨床への応用を目指している。（１）病原微生物などに対して、特異的に強力、迅速に感染防御能を発揮し、緊急に患者に提供出来る免疫装置の開発、（２）従来よりヒト免疫細胞を試験管内で抗原刺激を行うことにより抗体の産生、キラーＴ細胞の誘導が行われているが、その効率は良くなく実際に広く臨床的に応用出来るものではない。そこで、体外でも体内でも手軽に使用することが出来、がん細胞（がん抗原）、あるいは毒素や病原性の強い微生物、AIDS などのウイルスなどに対して効率的に迅速で、強力な免疫反応が得られる免疫学的装置の開発、（３）後天的あるいは先天的免疫不全症の新しい治療法の開発、（４）濾胞形成、胚中心形成を試験管内で再現しうるリンパ節様臓器を開発して、免疫組織のオルガノジェネシスをリアルタイムで空間的に分子レベル、細胞レベルで解明する。ストローマ細胞、生体適合性材料の三次元骨格、種々のケモカイン、サイトカインを用いて再構成することにより、自然のリンパ節と

構造上、類似した人エリンパ節の構築が可能となった。「人エリンパ節組織」の構築には「ストローマ細胞「「ある種のケモカイン」「scaffold としての生体適合性高分子材料」の 3 要素が必須であるという仮定のもとに、これら 3 要素を様々に組み合わせてマウスの腎皮膜下に移植し、人エリンパ節構築のための条件の検討をおこなった。その結果、免疫反応に必要と考えられるリンパ節の基本構造を備えた組織を効率よく人工的に構築することが出来るようになった。すなわち、構築された人エリンパ節では、T 細胞領域と B 細胞領域が明瞭に区別されて分布しており、その分布状態は自然のリンパ節と極めて類似した構造をもっている。T 細胞領域での CD4/CD8 細胞の分布、B 細胞領域における Follicular dendritic cell (Dcs), germinal center 形成、plasma cells などの分布も非常に類似していた。さらにこの人工構造物は、免疫不全(SCID)個体内で、抗原刺激に対して非常に効率よく 2 次免疫反能を誘導することが可能であることがわかった。現在、その免疫機能の解析を行うとともに、さらなる改良を加えるべく研究を行っている。今後は、ヒト型の人エリンパ組織の構築も目指す。

C. 22-1-1 抗体と癌関連抗原 RCAS-1、がん診断における役割

我々が確立したヒト子宮頸部腺癌細胞 SiSo に対するモノクローナル抗体を作成して、「22-1-1 抗体」と命名した。モノクローナル抗体「22-1-1」が認識する癌関連抗原は、その発現が癌細胞に比較的特異的であること、癌の進展とその発現がパラレルであること、子宮癌、大腸癌、肺癌などでの臨床における 5－ １０年の経過観察から、22-1-1 抗原陽性の癌ではその予後が陰性の場合に比べて悪いこと等がわかってきた。すなわち、「22-1-1」抗体が認識する抗原の発現は癌の進展、悪性度と強い相関関係がある。免疫組織染色法にて 22-1-1 抗原は子宮頸部腺癌以外にも子宮頸部扁平上皮癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、乳癌、食道癌、膵臓癌、皮膚癌等にも高率(70-90%陽性率) に発現している。一方、これらの臓器では、胃腺上皮細胞の正常細胞内が僅かに染色されるのみであった。このように 22-1-1 抗原は広く癌組織に発現している。さらに腫瘍細胞の進達度とその発現の強さが関連していること、本抗原の発現と生存率の関係において抗原陽性例が抗原陰性例と比べて有意に低いこと、さらに臨床的に癌細胞と識別が困難な異形成細胞においてはその発現が認められない点において、この抗原が癌関連抗原分子として非常に興味が持たれる。従って、22-1-1 抗体は新しい腫瘍マーカーとして、癌の免疫学的診断、経過観察、治療等において非常に有用である (抗体はすでに市販され臨床応用されている)。

癌患者の血清中にも可溶性の 22-1-1 抗体が結合する抗原が存在することがわかり、血清中の抗原を測定しうる ELISA を作製してキット化した。肺癌、大腸癌、胆嚢癌、膵臓癌などで、６０－７０％の陽性率が得られた。特に、膵臓癌では高率に陽性となるが、慢性膵臓炎では陰性であることから、従来から診断に用いられている CA19-9（慢性膵臓炎でしばしば陽性となる）に比べてもより特異的な腫瘍マーカーであることがわかった。臨床への応用に向けて企業と準備している。

業績目録

原著論文

1. C.Teuscher, M.E.Poynter, H.Offiner, A.Zamora, T.Watanabe, P.D.Fillmore, J.F.Zachary, E.P.Blankenhorn. 2004
Attenuation of Th1 effector cell responses and susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in histamine H2 receptor knockout mice due to dysregulation of cytokine production by antigen presenting cells.
American J. of Pathology 104: 883-891

2.J.Otsuka, T.Horiuchi, S.Yoshizawa, H.Tsukamoto, T.Sawabe, Y.Kikuchi, D.Himeji, T.Koyama, H.Mitoma, T.Watanabe, M.Harada. 2004
Association of a four-amino-acid-residue-insertion polymorphism of the HS1 gene with systemic lupus erythematosus.
Molecular and functional analysis.
Arthritis and Rheumatism 50: 871-881

3.K.Sonoda, S.Miyamoto, T.Hirakawa, T.Kaku, M.Nakashima, T.Watanabe, K.Akazawa, T.Fujita and H.Nakano. 2003
Association between RCAS1 expression and clinical outcome in uterine endometrial cancer.

British J. Cancer 89: 546-551

4.K.Oya, J-Y.Wang, Y.Watanabe, R.Koga and T.Watanabe. 2003
Appearance of the LAT protein at an early stage of B-cell development and its possible role.
Immunology 109: 351-359

5.J.Umeda, S.Sano, K.Kogawa, N.Motoyama, K.Yoshikawa, S.Itami, G.Kondoh, T.Watanabe and J.Takeda. 2003
In vitro cooperation between Bcl-xL and the phophoinositide 3-kinase-Akt signaling pathway for the protection of epidermal keratinocytes from apoptosis.
The FASEB Journal. 17: 610-620

6. Y Sugimoto,. Y Naamura, M.A. Hossen, T. Watanabe, C. Kamei. 2003
Evaluation of the effects of anti-pruritic drugs on scratch responses using histamine H1 receptor-deficient mice.
Eur. J. Pharmacology 470:113-116

7. Jalal Izadi Mobarrakeh, J.Nalwalk, T.Watanabe, S.Sakurada, M.Hoffman, R.Leurs, H.Timmerman, I.Silos-Santiago, Yanai, L.Hough. 2003
Improgan Antinociception does not require neuronal histamine or histamine receptors.
Brain Research 974:146-152

8. T.Ogawa, K.Maeda, S.Tonai, T.Kobayashi, T.Watanabe, S.Okabe. 2003
Utilization of knockout mice to examine the potential role of gastric histamine H2-receptors in Menetrier's disease.
J. Pharmacological Science 91: 61-70

9. J. F. Gao, S.B. Call, P.D.Fillmore, T. Watanabe, N.D. Meeker, C. Teuscher. 2003
Analysis of the role of Bphs/Htrh1 in the genetic control of responsiveness to pertussis toxin.

Infection and Immunity 71:1281-1287

10. Sawabe, T.Horiuchi, R.Koga, H.Tsukamoto, T.Kojima, S.Harashima, Y.Kikuchi, H.Mitoma, S.Yoshizawa, Y.Niho and T.Watanabe. 2003 Aberant HS1 molecule in a patient with systemic lupus erythematosus. Genes and Immunity 4: 122-131

名簿（平成１６年４月１日現在）

在籍者　なし

名簿（平成１６年3月３１日での在籍者）

教　授	渡　邊　　武
助　手	中　島　　学
〃	末　松　佐知子
大学院生	久　原　尚　子
〃	老　籾　英　毅

技術補佐員　　古　賀　律　子

事務補佐員　　水　内　　香

感染制御分野

Division of Host Defense

本来, 免疫系は病原微生物から宿主を防御する生体防御機構として存在しており，その進化の歴史は感染症の脅威によってつくられてきたといえる．したがって，菌，寄生虫やウイルスなどの病原微生物の侵入に対する感染防御機構を明らかにすることが，免疫機構の分子基盤の解明につながる．当研究分野では免疫系を感染防御機構ととらえ，それを構成する複雑な要素を解析することによって, 免疫機構の分子基盤を整理、再構築し，免疫制御による難治性疾患 (感染症、癌、アレルギー，自己免疫疾患，移植拒絶) の先端的治療法の開発をめざしている．生体防御機構を食細胞による自然免疫，γδ型 T 細胞などの原始的リンパ球による早期誘導免疫，さらにリンパ球による適応免疫に分類し，以下のテーマで研究をすすめている．

(1) 自然免疫 : Toll like receptor の発現制御およびシグナル伝達機構

(2) 早期誘導免疫 : γδ型 T 細胞，NKT 細胞，粘膜系 T 細胞の機能の解析

(3) 適応免疫 : メモリーT 細胞の産生，維持の分子機構

人事面では平成１５年(2002) 5 月 1 日より西村仁志が学術研究員から助教授へ昇任した．平成１５年４月１日新たに技能補佐員として小林陽子，事務補佐員として金田和枝が参加してくれた．技能補佐員長澤江里子は４月３０日で退職した．平成１５年４月１日から，斉藤紀美香，李偉が大学院医学系学府博士課程に入学，臨床系から田川哲三 (消化器･ 総合外科学) ，上領頼之(泌尿器科学)，村上大輔 (耳鼻咽喉科学) ，鍵本香子

（皮膚科学），吉原一文（心身医学），土居岳彦（成長発達医学），特別研究生として青井典明（島根大学大学院耳鼻咽喉科学），中里健二（群馬大学大学院外科学）が参画してくれた．また池辺日王里（九大大学院医学系学府修了），水渕裕之（昭和産業），吉岡康子(オルトコーポレーション)，徐慶雲(ミツカン研究所)が共同研究者として参加した．７月１日より医学修士課程田村直久が参加した．

A. 自然免疫：Toll like receptor の発現制御およびシグナル伝達機構

Toll は初めショウジョウバエで見つけられた膜貫通性蛋白であるが，その後，植物から哺乳類に至る多くの種で保存され，生体の感染防御に重要な働きを果たしていることが分かってきた．哺乳動物の Toll-like receptors (TLRs)は現在まで 10 種類の報告されて，それぞれの TLR がいろいろな細菌の構成成分をパターン認識することによって，細胞内にシグナルを伝達して感染防御に重要な種々のサイトカインやアクセアリー分子を誘導させることが明らかになりつつある．TLR-4 からのシグナル伝達機構を明らかにするために TLR-4 の細胞内ドメインを bait として two hybrid 法にて scafold protein である JIP 3 をクローニングした．JIP3 の過剰発現ではリポ多糖体(LPS)刺激による JNK 活性化が増強し，逆に JIP3 の RNA interference による JIP3 発現抑制は，LPS 刺激による JNK 活性化が阻害された。.IP3 には MEKK-1 が結合していることが明かとなった．さらに JIP3 は TLR—２と TLR—９にも結合できることがわかった(EMBO J 22:4455-64,2003).

B. 早期誘導免疫：NKT 細胞の機能の解析

種々のタイプの T リンパ球のうち NKT 細胞は末梢血よりも肝臓に比較的多く認められ，肝臓において重要な役割を果たしている可能性がある．NKT 細胞は自己抗原を認識して免疫制御に関係している可能性も指摘されている．これらの点を踏まえて，グラム陰性菌による肝障害の系で NKT 細胞や TLR が果たす役割について検討した．

大腸菌をマウスに感染させると感染 12 時間目をピークとする肝障害が誘導された．NKT 細胞が特異的に欠損しているマウス(Jα 281 KO マウス)では ,肝障害はほとんど認められず，また Toll-like receptor(TLR)2 欠損マウス ,FasL 変異 *gld/gld* マウスでは ,肝障害は有意に減弱していた．TLR2 のリガンドであるリポ蛋白で，ナイーブマウスの NKT 細胞を in vitro で刺激すると FasL の発現が誘導された .これらの結果から ,大腸菌感染よる肝障害の系では，NKT 細胞の TLR2 に対するリポ蛋白刺激が FasL を誘導して肝障害をもたらすと考えられる(Eur.J.Immunol. 33:2511-9. 2003) .

胆管結紮マウスでは結紮後早期に肝障害が認められる．この肝障害は NKT 細胞が特異的に欠損しているマウス(Jα 281 KO マウス)では，ほとんど認められず，また TLR2 欠損マウス , FasL 変異 *gld/gld* マウスでは，肝障害は有意に減弱していた．ナイーブマウスの NKT 細胞を胆汁酸の成分で in vitro で刺激すると FasL の発現が誘導された .これらの結果から，胆管結紮よる肝障害の系でも，TLR2 発現 NKT 細胞が重要な役割を担っていると考えられる(Gastroentrology in press)．

次にグラム陰性菌である *E.coli* を胆管結紮マウスに感染させると ,菌数 ,死亡率がコン

トロール(sham-ope)群に比べて増加しており，感染抵抗性の減弱が認められた．血中のサイトカインは胆管結紮群で IL-10 が有意に増加しており，その産生はおもに肝臓のクッパー細胞であることがわかった．胆管結紮マウスに抗 IL-10 抗体を投与しておくと菌数の減少が認められた Fas 欠損—lpr マウスを胆管結紮して E.coli を感染させても IL-10 の常勝，菌数の増加が認められなかった．以上の結果から胆管結紮群では Fas-L/Fas のシグナルがクッパー細胞からの IL-10 産生を誘導することによって E.coli に対する感染防御機構を低下させていると考えられる（Hepatology in press）.

C. 適応免疫：メモリーT 細胞の産生，維持の分子機構

インターロイキン１５（IL-15）は，メモリー型 CD８T 細胞の維持に重要な役割を担うと考えられる．一方、BCG や P.acnes 投与マウスではリポ多糖（LPS）に対して，高感受性を示すことが明らかとなっている．本研究では IL-15 トランスジュエニック（IL-15Tg）マウスを用いて *Mycobacterium bovis*(BCG：東京株)投与後のリポ多糖（LPS）に対する過敏症の増強作用の機序を検討した．IL-15 Tg マウスに BCG 東京株 $1x10^6$ CFU を投与して７日目に LPS を投与すると C57BL/6 マウスに比べて著しい死亡率の増加と肝臓障害を認めた．BCG 感作 LPS 投与マウスでは肝臓に細胞内 IFN-γを産生する CD44+CD8+T 細胞が増加しており，その数は IL-15 Tg マウスで有意に多かった．抗 CD８抗体または抗 IFN-γ抗体で前処置しておくと，C57BL/6 マウス，IL-15Tg マウスともに全例生き残り，肝障害も認められなくなった．肝臓の CD8T 細胞をレコンビナント IL-12 と培養すると IFN-γを産生した．一方，抗 IL-12 抗体で投与すると LPS 投与後の細胞内 IFN-γを産生する CD44+CD8+T 細胞が減少した．これらの結果から，BCG 投与マウスでみられるリポ多糖（LPS）高感受性には，CD８T 細胞と IFN-γが重要な役割を担っていることが明らかとなった．

業績目録

原著論文

１． Ishimitsu R., Yajima T., Nishimura H., Kawauchi H., and Yoshikai Y. 2003.

NKT cells are dispensable in induction of oral tolerance but indispensable in abrogation of oral tolerance by prostaglandin E.
Eur. J. Immunol., 33:183-93.

2. Musikacharoen T., Yoshikai Y., Matsuguchi T. 2003.
Histone acetylation and activation of CREB regulate transcriptional activation of MKP-M in LPS-stimulated macrophages.
J. Biol. Chem. 278:9167-9175.

3. Matsuguchi T., Takagi A., Matsuzaki T., Nagaoka M., Ishikawa K., Yokokura T., Yoshikai Y. 2003.
Lipoteichoic acids from lactobacillus strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2.
Clin. Diagn Lab Immunol. 10:259-266.

4. Hiromatsu T., Yajima T., Matsuguchi T., Nishimura H., Wajjwalku W., Arai T., Nimura Y., and Yoshikai Y. 2003 .
Overexpression of IL-15 protects against *Escherichia coli*- induced shock accompanied by inhibition of TNF-α-induced apoptosis.
J. Infect. Dis. 187:1442-1451.

5. Kikuchi T., Yoshikai Y., Miyoshi J., Katsuki M., T. Musikacharoen, Mitani A., Tanaka S., Noguchi T., and Matsuguchi T. 2003.
Matsuguchi Cot/Tpl2 is essential for RANKL induction by lipid A in osteoblasts
J. Dent. Res. 82: 542-545

6. Matsuguchi T., Masuda A., Sugimoto K., Nagai Y. and Yoshikai Y. 2003.
JNK-interacting protein 3 associates with Toll-like receptor 4 and is involved in LPS-mediated JNK activation
EMBO J. 22:4455-4464

7. Hiromatsu T., Matsuguchi T., Shimizu H., Yajima T., Nishimura H., Arai T., Nimura Y., and Yoshikai Y. 2003.
NK T cells stimulated with a ligand for TLR2 contribute to liver injury caused by *Escherichia coli* infection in mice.
Eur.J.Immunol. 33:2511-9.

8. Umemura M., Nishimura H., Saito K., Yajima T., Matsuzaki G., Mizuno S., ,Sugamura I., and Yoshikai Y. 2003.
Interleukin-15 as an immune adjuvant to increase efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination.
Infect. Immun. 71:6045-6048

9. Saito K., Yajima T., Nishimura H., Aiba K., Ishimitsu R., Matsuguchi T., Fushim T., Ohshima Y., Tsukamoto Y., and Yoshikai Y. 2003.
Soluble branched (1,4)-β-D-glucans from *Acetobacter* species show strong activities to induce IL-12 *in vitro* and inhibit Th2 response with IgE production *in*

vivo.
J. Biol. Chem.　278:38571-38578.

１０.　Nishimura H., Yajima T., Kagimoto, Y., Ohata M., Watase T., Kishihara K., Goshima F., Nishiyama Y. and Yoshikai Y. 2004.
Intrae　　l γδ T cells may bridge a gap between innate and acquired immunity to herpes simplex virus type 2.
J.Virol.　78:4927-4930.

１１.　Abe T., Arai T., Ogawa A., Hiromatsu T., Masuda A., Matsuguchi T., Nimura Y, and Yoshikai Y. 2004.
Predominant IL-10 production by Kupffer cells is responsible for impaired bacterial clearance in mice with obstructive cholestasis.
Hepatology　39：in press

１２.　Yajima T., Nishimura H., Saito K.,, Kuwano H., and Yoshikai Y.　2004.
Overexpression of IL-15 increases susceptibility to lethal endotoxic shock in mice primed with *Mycobacterium bovis* BCG.
Infect. Immun. 72：in press

１３.　Minagawa R., Okano S., Tomita, Y., Kishihara K., Yamada, H., Nomoto K., Shimada M., Meahara Y., Sugimachi K., Yoshikai Y., and Nomoto K., 2004.
The critical role of fas-Fas ligand interaction in donor specific transfusion-induced tolerance to H-Y antigen.
Transplantation 77：in press

１４.　Tagawa T., Nishimura H., Yajima T., Hara H., Kshihara K.,Matsuzaki G.,
Yoshino　I., Maehara Y., and Yoshikai Y. 2004.
Vδ1+γδ T cells producing CC-chemokines may bridge a gap between neutrophils and macrophages in innate immunity during Escherichia coli infection in mice.
J. Immunol. in press

総説

1. 吉開泰信　2003

結核菌・HIV・CMV 感染と DC-SIGN

臨床免疫　40（5）：580-584

2. 吉開泰信,　久保千春　2004

アレルギーはどうして増えているか

臨床と研究　81 (3) : 83-89

3. 吉開泰信　2004

IL-15 によるマスト細胞の維持機構

臨床免疫　41 (1) : 37-42

4. 西村仁志,　吉開泰信　2003

自然免疫と獲得免疫のクロストーク

臨床免疫　39 : 559-564

5. 西村仁志,　吉開泰信　2003

微生物感染防御における NKT 細胞の位置付け

臨床と微生物　30 : 267-275

6. 矢島俊樹,　吉開泰信　2003

感染防御機構における IL-15 の役割

炎症と免疫　11 (6) : 99-105

著書

1. 吉開泰信　2004

感染症の発症機構-病原体と宿主の攻防

微生物感染とたたかう生体防御機構

ウイルス・細菌と感染症がわかる（吉開泰信編）P12-18，68-77

羊土社　東京

2. 吉開泰信　2004

感染に対する免疫

免疫の障害：免疫不全症

シンプル免疫学（中島泉、高橋利忠、吉開泰信共著）P109-150

南江堂　東京

3. 吉開泰信 2003

リンパ球の発生と選択

免疫生物学-免疫系の正常と病理-（笹月健彦監訳）P221-293

南江堂　東京

4. 矢島俊樹,　吉開泰信　2003

感染免疫

免疫学(小安重夫編)　P199-216

羊土社　東京

学会発表

１．西村仁志，矢島俊樹，齋藤紀美香，牟田浩実，Podack E.R.，谷憲三朗，吉開泰信

（2003，6/27-6/28）.

抗原特異的メモリーT 細胞の形成維持における CD30L/CD30 シグナルの意義．

第１３回 Kyoto T Cell Conference 学術集会，京都．

２． 西村仁志，矢島俊樹，齋藤紀美香，高嶋秀一郎，牟田浩実，Podack E.R.，谷憲三朗，吉開泰信（2003，7/31-8/2）．

抗原特異的メモリーT 細胞の形成維持における CD30L/CD30 シグナルの意義．

第１４回日本生体防御学会学術総会，京都．

３． 矢島俊樹，西村仁志，桑野博行，吉開泰信（2003，7/31-8/2）．

リステリア抗原特異的 MHC Class Ib 拘束性 CD8T 細胞の誘導維持における IL-15 の役割．

第１４回日本生体防御学会学術総会，京都．

4. 田川哲三，西村仁志，矢島俊樹，吉開泰信(2003,12/8-10)

マクロファージの TNF-α誘導性アポトーシスにおける IL-15 の抗アポトーシス効果．

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

5. 会津恵司，矢島俊樹，西村仁志，下田和哉，権藤久司，原田実根，中山敬一，二村雄次，吉開泰信（2003,12/8-10）

Tyk2 ノックアウトマウスにおける Listeria monocytogenes 感染防御機構の解析．

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

6. 矢島俊樹，松口徹也，西村仁志，桑野博行，吉開泰信

（2003,12/8-10）

MKP-M(JNK 特異的 Dual specificity phosphatase)の Th1/Th2 分化における役割．

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

7. 鍵本香子，西村仁志，矢島俊樹，五島典，西山幸広，吉開泰信（2003,12/8-10）

単純ペルペスウイルス２型経膣感染防御における IL-15 の役割

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

8. 上領頼之，矢島俊樹，齋藤紀美香，西村仁志，岸幹也，大石剛，大島芳文，塚本義則，原田守，内藤誠二，吉開泰信（2003,12/8-10）

細菌由来水溶性β1-4 グルカンによる IL-12 産生誘導と抗腫瘍効果

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

9. Hitoshi NISHIMURA, Toshiki YAJIMA, Hiromi MUTA, Podack E.R., Kenzaburo TANI, Yasunobu YOSHIKAI（2003,12/8-10）

Novel role of CD30/CD30L signaling on the generation of central memory CD8 T cells.

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

10. 増田章男，吉開泰信，松口徹也（2003,12/8-10）

マスト細胞における IL-13 産生機構の解析

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

11. 青井典明，西村仁志，矢島俊樹，川内秀之，吉開泰信（2003,12/8-10）

鼻粘膜アレルギーモデルにおける IL-15 の役割

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

12. 村上大輔，矢島俊樹，西村仁志，吉開泰信（2003,12/8-10）

LPS による喘息増悪の肥満細胞の関与

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

13. 土居岳彦，西村仁志，矢島俊樹，野村明彦，高田英俊，大賀正一，

楠原浩一，原寿郎，吉開泰信（2003,12/8-10）

結核菌由来ペプチド感作樹状細胞投与による感染防御機構の増強

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

14. 安部哲也，新井利幸，小川敦司，広松孝，増田章男，二村雄次，

松口徹也，吉開泰信（2003,12/8-10）

閉塞性黄疸ではクッパー細胞からのサイトカイン産生が変化し感染排除能が低下する

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

15. 小川敦司，西村仁志，安部哲也，広松孝，新井利幸、二村雄次，

審良静男，吉開泰信（2003,12/8-10）

閉塞性黄疸マウスモデルにおけるパイエル板Ｂ細胞アポトーシスの機序

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

16. 中里健二，矢島俊樹，西村仁志，片岡恵子，原田守，桑野博行，

吉開泰信（2003.12/8-10）

MHC クラスI 陽性または陰性メラノーマに対する Interleukin15 遺伝子による抗

腫瘍効果の検討

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

17. 齋藤紀美香，矢島俊樹，西村仁志，吉開泰信（2003.12/8-10）

IL-15 のエフェクターCD8Tc1 細胞の誘導における役割-Listeria および BCG 感染

-

第３３回日本免疫学会総会・学術集会，福岡

18. 吉開泰信（2004.1/8-10）

細菌感染で誘導されるメモリーCD8 細胞の産生/維持機構とその役割

科学研究費補助金「特定領域研究」-感染の成立と宿主応答の分子

基盤-　平成 15 年度第二回全体班会議，東京

19. 西村仁志，矢島俊樹，牟田浩実，Podack E.R.，谷憲三朗，吉開泰信

（2004，2/12-2/14）.

リステリア抗原特異的メモリーT 細胞の形成維持における CD30L/CD30 シグナル

の意義．

科学研究費補助金「特定領域研究」-感染の成立と宿主応答の分子

基盤-　第２回感染症若手研究者沖縄フォーラム，沖縄

20. 矢島俊樹，西村仁志，吉開泰信（2004,4/1-3）

リステリア抗原特異的 Effector CD8T 細胞の誘導における IL-15 の役割

第７７回日本細菌学会総会

21. 西村仁志，矢島俊樹，吉開泰信（2004,4/1-3）

リステリア抗原特異的メモリーT 細胞の形成維持における CD30L/CD30 シグナルの役割

第７７回日本細菌学会総会

22. 李 偉，矢島俊樹，齋藤紀美香，西村仁志，吉開泰信（2004,4/1-3）

β-（1,4）glucans from Acetobacter species protect mice from Listeria monocytogenes infection

第７７回日本細菌学会総会

所員名簿

教授　吉開泰信

助教授　西村仁志

助手　矢島俊樹

大学院生　齋藤紀美香

李偉

田川哲三

上領頼之

村上大輔

鍵本香子

吉原一文

土居岳彦

田村直久

特別研究生　小川敦司

会津恵司

青井典明

中里健二

共同研究者　吉岡康子

水渕裕之

徐慶雲

技能補佐員　小林陽子

事務補佐員　金田和枝

ワクチン開発構造生物学分野

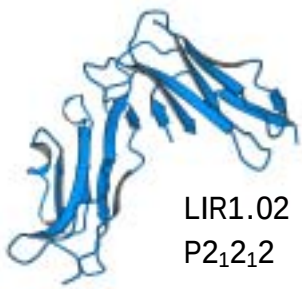
Division of Structural Biology

当分野は設立以来２年が経過し、職員、ポスドク研究員、学生の人数が増加し、設備の面でも（Ｘ線回折装置、ＮＭＲ装置など）順調に稼働しつつある．また、２１世紀ＣＯＥ「統合生命科学」の構成員として分子構造解析センターの役割を果たしている．

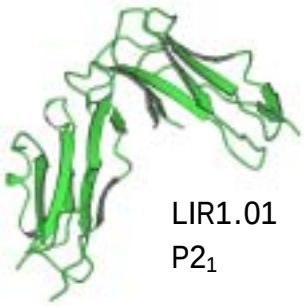
当分野の目標は、タンパク質の立体構造を決定し，それをもとに構造と機能の関連を明らかにしていくことにある.細胞表面および細胞内部のシグナル伝達に関与する蛋白質を主なターゲットにしている.蛋白質と他の分子との相互作用を高い親和性と特異性で結合する場合（強い相互作用）と弱い結合力と広い特異性で結合する場合（緩い相互作用）にわけた時に，後者の緩い相互作用に特に興味がある．Ｘ線結晶解析やＮＭＲ，その他の物理化学的な測定を総合的に駆使して緩い相互作用の構造的基盤を明らかにする．

Ａ　免疫系レセプター群の構造生物学

ヒト白血球表面に広く発現する LIR 受容体(Leukocyte Ig-like receptor, Ig-like transcript, CD85）の１つ LIR1(ILT2)について、細胞外のＭＨＣタンパク質認識部位を作成し、受容体単独の結晶化に成功した．日本人集団には LIR1 に３種のハプロタイプが存在し、１〜４個のアミノ酸残基が異なっている．このうち、タイプ 1.03 について 3.0Å分解能(PDB 1UFU)の構造決定を昨年



LIR1.02
$P2_12_12$



LIR1.01
$P2_1$

報告した．タイプ 1.02 について 1.8Å分解能 (PDB 1UGN)で構造決定をおこなった．この２つのタイプはアミノ酸置換が一カ所だけなので立体構造は互いに大変よく似ていた．また、以前に構造解析がなされている結晶型の異なる構造と比較することで、Ig 様ドメイン間に揺らぎが存在することがわかった。

タイプ 1.01 はリュウマチの発症と相関がある．タイプ 1.01 の結晶解析を 2.8Å分解能でおこなった(PDB 1VDG)．予想と異なり、４個のアミノ酸置換に伴う大きな構造変化は見られなかった．

また、LIR9(ILT11)についても結晶化に成功し、2.2Å分解能で回折データの収集をおこなった。分子置換により構造決定を進めている．

（東京大学大学院医学系研究科・徳永勝士教授との共同研究）

Ｂ　ミトコンドリアプレ配列レセプターTom20 とプレ配列の複合体の構造

Ｔｏｍ２０タンパク質はミトコンドリアへの輸送シグナルであるミトコンドリア・プレ配列を認識するレセプターである。すでにＮＭＲを用いて決定した構造を基に、Ｔｏｍ２０タンパク質のフレキシブルな部分を除いた結晶化用のコンストラクトを作り、これにプレ配列をそのＣ末端に付加した GlyCys 配列によって、Ｔｏｍ２０分子にＳＳ結合を用いて固定した．リンカーのデザインを多少変えることで、２つの異なる結晶型で分解能 2.8Åと分解能 1.9Åの結晶を得た．それぞれ非対称単位中に６分子および２分子が含まれていた．分解能 1.9Åの結晶について、ＮＭＲ構造をもとに分子置換をおこない構造決定をおこなった．ＮＭＲ構造においてはプレ配列のコンホメーションを完全に決

めることはできなかったが、今回の構造からαヘリックスコンホメーションであることが判明した．

（名古屋大学大学院理学研究科・遠藤斗志也教授との共同研究）

Ｃ　セレノシステイン取り込みにかかわる伸長因子ＳｅｌＢ

原核生物のＳｅｌＢは２１番目のアミノ酸と呼ばれるセレノシステインのタンパク質への取り込みの際に専用の伸長因子として働く．ＳｅｌＢはｍＲＮＡに存在するセレノシステイン挿入配列(SECIS)を認識するドメインをもつ．ＳｅｌＢのｍＲＮＡ結合ドメイン（アミノ酸残基 512-634）とヘアピン構造ＳＥＣＩＳＲＮＡの複合体の結晶化を行い、分解能 2.4Åの結晶を得た．ＳｅｌＢ単独の構造をもとに分子置換を行い、構造決定を行った．ＲＮＡ部分は予想されたとおり、ステム＆ループ構造をとっていた．通常、ウィングドヘリックスモチーフはＤＮＡのメジャーグルーブに結合するとされているが、ＳｅｌＢのウィングドヘリックスモチーフはＲＮＡのステム＆ループ構造の先端にあるループ構造に結合していた．

（フランスＣＮＲＳ Dominique Fourmy 部長、吉澤聡子研究員との共同研究）

Ｄ　ＰｒｉＡ蛋白質の構造生物学

大腸菌由来の PriA 蛋白質はＤＮＡ複製に関与するヘリカーゼの１つで，停止した DNA 複製フォークの再開に必要である．PriA タンパク質の一次構造はＮ末端の約２００残基の PriA に特有な領域と、Ｃ末端側の亜鉛フィンガーモチーフを含むヘリカーゼ領域か

らなる．PriA タンパク質のＮ末端２００残基は DNA の 3’末端に特異的に結合することが見いだされている。生物においてＤＮＡの末端が露出していることは異常な事態であって、これが停止したＤＮＡ複製装置のシグナルとなっている可能性が高い．そこで、PriA タンパク質がどのように DNA の 3’末端を認識しているのかを、N 末端ドメインと DNA フラグメントとの複合体の構造解析により明らかにする．PriA タンパク質のＮ末端フラグメント(１０８残基および１８３残基)と 3’末端がブロックされていないオリゴＤＮＡ(pA, ApA, pApA, pApApA など)との共結晶のスクリーニングを行った．添加剤としてスペルミジンの添加と低速の振とう(50rpm)が結晶を大きくするのに有効であった．しかし、分解能は 3.5Åより改善しなかったので結晶化条件を探索中である．

(東京都臨床医学総合研究所・正井久雄室長との共同研究)

業績目録

原著論文

1. Y. Uemura, S. Senju, K. Maenaka, L. K. Iwai, S. Fujii, H. Tabata, H. Tsukamoto, S. Hirata, Y. Z. Chen, Y., and Nishimura, 2003.
   Systematic analysis of the combinatorial nature of epitopes recognized by TCR leads to identification of mimicry epitopes for glutamic acid decarboxylase 65-specific TCRs.
   J. Immunol. 170, 947-960.

2. T. Ago, F. Kuribayashi, H. Hiroaki, R. Takeya, T. Ito, D. Kohda, and H. Sumimoto, 2003.
   Phosphorylation of p47^{phox} directs phox homology domain from SH3 domain toward phosphoinositides, leading to phagocyte NADPH oxidase activation.
   Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 100, 4474-4479.

3. T. Obita, T. Muto, T. Endo, and D. Kohda, 2003.
   Peptide library approach with a disulfide tether to refine the Tom20

recognition motif in mitochondrial presequences.
J. Mol. Biol. 328, 495-504.

4. M. Shimizu, H. Hiroaki, D. Kohda, E. Hayato Morita, S. Hotta, and K. Morikawa, 2003.
^{1}H, ^{13}C and ^{15}N backbone resonance assignments of the N-terminal domain of Drosophila GCM protein.
J. Biomol. NMR 26, 277-278.

5. M. Shimizu, H. Hiroaki, D. Kohda, T. Hosoya, Y. Akiyama-Oda, Y. Hotta, E. H. Morita, and K. Morikawa, 2003.
NMR and ICP spectroscopic analysis of the DNA-binding domain of the Drosophila GCM protein reveals a novel Zn^{2+} -binding motif.
Protein Eng. 16, 247-254.

6. T. Mizukoshi, T. Tanaka, K. Arai, D. Kohda, and H. Masai, 2003.
A critical role of the 3' terminus of nascent DNA chains in recognition of stalled replication forks.
J. Biol. Chem. 278, 42234-42239.

7. H. Urata, H. Shimizu, H. Hiroaki, D. Kohda, and M. Akagi, 2003.
Thermodynamic study of hybridization properties of heterochiral nucleic acids.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 309, 79-83.

8. M. Shiroishi, K. Tsumoto, K. Amano, Y. Shirakihara, M. Colonna, V. M. Braud, D. S. Allan, A. Makadzange, S. Rowland-Jones, B. Willcox, E.Y. Jones, P. A. van der Merwe, I. Kumagai, and K. Maenaka, 2003.
Human inhibitory receptors Ig-like transcript 2 (ILT2) and ILT4 compete with CD8 for MHC class I binding and bind preferentially to HLA-G.
Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 100, 8856-8861.

9. N.R. Zaccai, K. Maenaka, T. Maenaka, P. R. Crocker, R. Brossmer, S. Kelm, and E. Y. Jones, 2003.
Structure-guided design of sialic acid-based siglec inhibitors and crystallographic analysis in complex with sialoadhesin.
Structure (Camb) 11, 557-567.

総説

1. 神田大輔, 2003.
「わかる実験医学」シリーズ
タンパク質がわかる　（竹縄忠臣企画編集）
基本編第６章ドメイン構造, 66-74.

2. Y. Uemura, S. Senju, S. Fujii, L. K. Iwai, K. Maenaka, H. Tabata, T. Kanai, Y.-Z. Chen and Y. Nishimura, 2003.
Specificity, degeneracy, and molecular mimicry in antigen recognition by HLA-Class II restricted T cell receptors: implications for clinical medicine. Modern Rheumatology, 13, 205-214.

著書

１．神田大輔, 2003.
化学便覧基礎編改訂５版 丸善(株)出版事業部
１６章４節４項　タンパク質、核酸の二次、三次構造

2. 前仲勝実, 2003
カラー生化学(マシューズ)　(三浦謹一郎ら訳編)　第６章担当（翻訳）

学会発表

1. 前仲勝実 (2003, 2/7)

免疫グロブリン様レセプター群の分子認識機構

九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プロジェクト「九大における構造生物学の教育・研究環境の整備確立」公開セミナー，福岡

２．帯田孝之、遠藤斗志也、神田大輔　(2003, 5/31-6/1).

ミトコンドリア・プレ配列受容体Ｔｏｍ２０によるプレ配列認識機構解明を目指したペプチドライブラリーアプローチ

平成１５年度生化学会九州支部例会　福岡

３．白石充典、津本浩平、熊谷泉、白木原康雄、前仲勝実 (2003, 5/31-6/1)

ヒト免疫細胞抑制型受容体ＩＬＴ２，４の相互作用解析

平成１５年度生化学会九州支部例会　福岡

４．神田大輔　(2003, 6/18)

ハードウエアを中心とした最近のＮＭＲ技術

日立研究所講演会、水戸

５．神田大輔　(2003, 6/23-6/25)

大腸菌 PriA 蛋白質によるＤＮＡ３’末端の認識

第３回日本蛋白質科学会年会 ランチョンセミナー「1 分子蛍光分析が拓く分子間相互作用の新しい世界」、札幌

６．白石充典、津本浩平、熊谷泉、白木原康雄、神田大輔、前仲勝実 (2003,6/23-6/25)

ヒト免疫細胞抑制型受容体 ILT2 および ILT4 の相互作用解析

第３回日本蛋白質科学会年会、札幌

7. 前仲勝実　(2003, 6-23-6/25)

免疫グロブリン様レセプター群の分子認識

第３回日本蛋白質科学会年会、札幌

8. 霜島司、本橋智子、天野君江、P. Sondermann, 白木原康雄、前仲勝実　（2003, 6/23-6/25）

ペプチドファージライブラリーを用いたヒト Fcγレセプター特異的リガンドの単離

第３回日本蛋白質科学会年会、札幌

9．K. Kuroki, N. Tsuchiya, K. Maenaka, L. Rasubala, M. Shiroishi, K. Matsuta, D. Kohda, T. Juji, K. Tokunaga, (2003, 9/18-9/19)
Association of leukocyte immunoglobulin-like receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in Japanese.

第７回アジア・オセアニア組織適合性会議、軽井沢

１０．神田大輔　(2003, 8/1)

ＮＭＲのパルスシーケンス

日立研究所講演会、水戸

11. 栗本英治、山口芳樹、井垣尚啓、前仲勝実、加藤晃一　(2003, 9/23-9/25)

抗原ペプチド非存在下における MHC クラス I 蛋白質の NMR による立体構造解析

第４１回日本生物物理学会年会、新潟

１２．神田大輔 (2003, 10/11)

蛋白質によるリガンドの“ゆるい”分子認識 – ミトコンドリア標的シグナルの識別を例として–

平成１５年度生体機能関連若手フォーラム「産学官からの情報発信」、熊本

１３．神田大輔 (2003, 10/15-10/18)

Structure and Function of PX and SH3 Domains in the NADPH Oxidase system

第 76 回日本生化学会大会シンポジウム「NADPH oxidase の新展開-その分子構造と活性化機構」、横浜

１４．神田大輔　(2003, 10/15-10/18)

大腸菌 PriA 蛋白質によるＤＮＡ３’末端の認識

第 76 回日本生化学会大会 ランチョンセミナー「1 分子蛍光分析が拓く分子間相互作用の新しい世界」、横浜

15 .M. Shiroishi, K. Tsumoto, L. Rasubala, K. Amoano, Y. Shirakihara, I. Kumagai, D. Kohda, K. Maenaka (2003, 10/15-10/18)

Detailed binding analyses of human immunoglobulin-like transcript (ILT) 2 and 4 receptors for their ligand MHC class I molecules

第 76 回日本生化学会大会、横浜

16．T. Momose, N. Ito, D. Kohda, T. Endo (2003, 10/15-10/18)

NMR analysis of the recognition of internal mitochondrial targeting signals by Tom70

第 76 回日本生化学会大会、横浜

17. R. Nagano, H. Watanabe, K. Tsumoto, K. Maenaka, I. Kumagai (2003, 10/15-10/18)

In vitro selection of human antibody fragments against a human NK cell inhibitory receptor

第 76 回日本生化学会大会、横浜

18. 黒木喜美子、土屋尚之、前仲勝実、Linda Rasubala、白石充典、山下由美、松多邦雄、深沢徹、神田大輔、小池隆夫、十字猛夫、橋本博史、徳永勝士 （2003,10/23）

Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor (LIR)遺伝子群多型と日本人 RA、SLE との関連．（ワークショップ）

第 48 回日本人類遺伝学会、長崎

19．K. Kuroki, N. Tsuchiya, K. Maenaka, L. Rasubala, M. Shiroishi., Y. Yamashita, K. Matsuta, T. Fukazawa, D. Kohda, T. Koike, T. Juji, H. Hashimoto, K. Tokunaga, (2003, 10/25)

Distinct Associations of the leukocyte Immunoglobulin-like Receptor (LIR)1 and LIR6 polymorphisms with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

67th Annual Scientific Meeting, The American Collage of Rheumatology, Florida, USA

20．H. Masai, K. Ogino, T. Tanaka, J.-M. Kim, S. Matsumoto, T. Mizukoshi, K. Hirota, K. Ohta, D. Kohda (2004, 11/9-11/13)
PriA and Cdc7: Factors which regulate both DNA replication and recombination during response to replication fork arrest and meiosis

3R シンポジウム、徳島

21．佐々木香織、岡本直明、田中卓、正井久雄、前仲勝実、神田大輔　(2003, 12/1-12/2)

大腸菌由来 PriA とオリゴヌクレオチドとの複合体の結晶化

日本結晶学会平成１５年度年会、熊本

22．白石充典、Rasubala Linda、黒木喜美子、土屋尚之、徳永勝士、神田大輔、前仲勝実 (2003, 12/1-12/2)

免疫細胞受容体 LIR1 ハプロタイプの結晶構造解析

日本結晶学会平成１５年度年会、熊本

23．井倉真由美、帯田孝之、遠藤斗志也、前仲勝実、神田大輔 (2003, 12/1-12/2)

ラットＴｏｍ２０タンパク質とＡＬＤＨプレ配列複合体の結晶化

日本結晶学会平成１５年度年会、熊本

24．帯田孝之、太田一寿、伊藤隆司、前仲勝実、神田大輔 (2003, 12/1-12/2)

酵母ＶＰＳ１７蛋白質由来ＰＸドメインの結晶化

日本結晶学会平成１５年度年会、熊本

25. 白石充典、ラスバラ・リンダ、黒木喜美子、土屋尚之、徳永勝士、津本浩平、熊谷泉、神田大輔、前仲勝実 (2003, 12/8-12/10)

ヒト免疫細胞抑制型受容体 ILT2 および ILT4 の相互作用解析

第 33 回日本免疫学会総会、福岡

26. 栗本英治、山口芳樹、前仲勝実、神田大輔、加藤晃一　(2003, 12/8-12/10)

NMR を用いた empty MHC クラス I タンパク質の動的構造解析

第 33 回日本免疫学会総会、福岡

27．前仲勝実 (2003, 12/6)

「白血球表面レセプターILT/LIR/CD85 群のＭＨＣに対する分子認識

第１３回ＷＳフォーラム「タンパク質・ペプチド研究の現状と展望」、福岡

28． K. Kuroki, N. Tsuchiya. K. Maenaka, L. Rasubala, M. Shiroishi, Y. Yamashita, K. Matsuta, T. Fukazawa, D. Kohda, T. Koike, T. Juji, H. Hashimoto, K. Tokunaga, (2003, 12/8-12/10)

Distinct Associations of the Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor (*LIR*) 1 and *LIR6* Polymorphisms with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

第 33 回日本免疫学会総会、福岡

29．黒木喜美子, 宮下リサ、土屋尚之、前仲勝実、Linda Rasubara, 白石充典, 山下由美, 松多邦雄、深沢徹、神田大輔、小池隆夫、十字猛夫、橋本博史、屋部登志雄、徳永勝士（2003, 12/8-12/10）

リウマチ性疾患における leukocyte receptor complex(LRC)遺伝子群の関連解析. (ワークショップ)

第 33 回日本免疫学会総会、福岡

30．H. Masai, A. You, T. Tanaka, T. Mizukoshi, D. Kohda (2003, 12/10-12/13)

Regulation of DNA replication by DNA hieicases which recognize specific template structures （シンポジウム）

第２６回分子生物学会、神戸

31. 田中卓、佐々木香織、神田大輔、正井久雄 (2003, 12/10-12/13)

停止した複製フォークを特異的に認識するタンパク質の探索−DNA 3'末端特異性を指標として−

第２６回分子生物学会、神戸

32．本橋智子、霧島司、天野公江、白木原康雄、白石充典、津本浩平、熊谷泉、深川竜郎、池村淑道、神田大輔、前仲勝実 (2003, 12/10-12/13)

ペプチドライブラリーを用いたヒト免疫細胞抑制型受容体ファミリー特異的リガンドの単離

第２６回分子生物学会、神戸

33. R. Nagano, H. Watanabe, K. Tsumoto, K. Maenaka, I. Kumagai (2003, 12/10-12/13)
In vitro selection of human antibody fragments against a human NK cell inhibitory receptor

第２６回日本分子生物学会大会、神戸

34．D. Kohda (2003, 12/15-12/16)

“From structure to function of PX domains in the NADPH oxidase system”
11th Hot Spring Harbor Symposium of Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University Joint with the 21st century COE program, Japan and the Kyushu University P&P. “F rom Genomes to Medicine”、福岡